



Espacenet

Bibliographic data: FR 2255887 (A1)

No title available

Publication date: 1975-07-25

Inventor(s):

Applicant(s): MELON JEAN MARIE [FR] +

Classification:

- international: **A61K31/15; A61K31/165; A61K36/714;** (IPC1-7): A61K27/00
- European: A61K36/714

Application number: FR19730046826 19731228

Priority number(s): FR19730046826 19731228

Also published as: • FR 2255887 (B1)

Abstract not available for FR 2255887 (A1)

Last updated: 26.04.2011 Worldwide Database 5.7.22; 92p

A1

**DÉMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②①

N° 73 46826

⑤④ Composition pharmaceutique analgésique.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 27/00.

②② Date de dépôt 28 décembre 1973, à 15 h 1 mn.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 30 du 25-7-1975.

⑦① Déposant : MELON Jean-Marie, BUZAS André et Société dite : LABORATOIRES SAUBA,
résidant en France.

⑦② Invention de :

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Cabinet André Bouju.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique renfermant deux substances analgésiques connues dont les effets se potentialisent mutuellement.

On connaît le N-acétyl para amino phénol pour son utilisation en thérapeutique humaine, en tant qu'analgésique. Cette substance active est en général bien tolérée, mais est cependant considérée par certains auteurs comme toxique à fortes doses.

On connaît d'autre part l'aconit, également en tant qu'analgésique. On sait que l'aconit est extrait d'une plante appelée "Aconitum Napellus" qui pousse dans les régions montagneuses. L'aconit est constitué essentiellement par le mélange des composés suivants : l'aconitine, l'aconine, la napelline, la picraconitine, l'acide aconitique, l'acide succinique, la levulose et des acides gras.

La toxicité élevée de l'aconit, limite cependant son emploi en tant qu'analgésique.

Suivant l'invention, on a découvert qu'une composition pharmaceutique, renfermant en tant que substances actives du N-acétyl para amino phénol et de l'aconit présentait une activité globale supérieure aux activités cumulées des deux substances actives précitées, considérées isolément.

Cette association présente ainsi une activité analgésique très intéressante pour des doses relativement faibles et par conséquent non toxiques.

L'effet analgésique du N-acétyl para amino phénol est potentialisé par l'aconit à toutes les doses. Il est cependant préférable que la composition ne renferme qu'une faible proportion d'aconit, compte tenu de la toxicité assez élevée de cette substance.

Selon une version avantageuse de l'invention, la composition pharmaceutique renferme 1 à 9 parties en poids d'extrait sec d'aconit pour 250 parties en poids environ de N-acétyl para amino phénol.

L'activité analgésique globale d'une telle composition est à dose égale, environ 3 fois supérieure à celle du N-acétyl para amino phénol considéré isolément. La toxicité de la composition est d'autre part à dose égale, sensiblement
5 identique à celle du N-acétyl para amino phénol.

La composition conforme à l'invention est de préférence dosée en vue de l'usage au poids médicinal, à un poids d'extrait sec d'aconit compris entre 1 et 9 mg et à un poids de N-acétyl para amino phénol sensiblement égal à 250 mg.

10 Une telle composition administrée oralement, par exemple sous la forme de gélules ou de comprimés a permis d'obtenir des résultats très intéressants chez des malades atteints de rhumatismes dégénératifs.

Les essais pharmacologiques destinés à montrer la
15 potentialisation mutuelle des deux substances actives présentes dans la composition conforme à l'invention ont été conduits de la façon suivante :

On a utilisé 180 souris, d'un poids compris entre 19 et 21 g mises à jeun la veille de l'essai et réparties par lots de
20 10 animaux.

Les compositions analgésiques à étudier ont été administrées par voie orale. Quarante minutes après cette administration on a injecté aux souris, par voie intrapéritonéale, 0,25 ml d'une solution aqueuse contenant 0,02% de 2-phényl 1-4
25 benzoquinone et 5% d'alcool éthylique. L'injection de cette solution provoque rapidement chez les souris, un syndrome caractérisé par une torsion périodique du tronc et par l'extension des pattes postérieures (voir E. SIEGMUND, R. CADMUS et GO IU (Arch. Exp. Path. und Pharm., 1964, 247, 729-731).
30 Les analgésiques suppriment plus ou moins ce syndrome.

Après l'injection de la solution contenant la 2-phényl-1,4 benzoquinone, on a noté le nombre de torsions présentées par chaque souris pendant une période comprise entre la cinquième et la dixième minute suivant l'injection.

On détermine ainsi le taux de protection (T) procuré par l'analgésique, selon la formule suivante :

$$T (\%) = \frac{N_{té} - N_{tr.}}{N_{té}} \times 100$$

- 5 dans laquelle $N_{té}$ et $N_{tr.}$ désignent respectivement le nombre moyen de torsions relevées chez les souris témoins et celui relevé chez les souris traitées au moyen de l'analgésique.

Le tableau I suivant concerne les résultats obtenus pour le N-acétyl para amino phénol :

10

TABIEAU I

15

20

Essais	$N_{té}$ et $N_{tr.}$	T
Souris témoins	14,2	-
Souris traitées par le N-acétyl para amino phénol	10,1	29 %
100 mg/kg		
150 mg/kg		
300 mg/kg		
400 mg/kg		

Le tableau II suivant concerne les résultats obtenus pour l'aconit.

25

TABIEAU II

30

35

Essais	$N_{té}$ et $N_{tr.}$	T
Souris témoins	13,4	-
Souris traitées par de l'extrait fluide d'aconit	8,5	37 %
150 mg/kg		
300 mg/kg		
600 mg/kg		
800 mg/kg		

L'extrait fluide d'aconit utilisé dans ces essais était constitué par une suspension d'aconit dans l'alcool éthylique renfermant 15,4 g d'extrait sec pour 100 g de suspension.

D'après les résultats indiqués dans les tableaux I et II on détermine par extrapolation selon la méthode des moindres carrés une dose minimale active (D.M.A.) comme étant la dose qui entraîne 30% de protection (T).

On trouve ainsi pour le N-acétyl para amino phénol :

D.M.A. = 100 mg/kg

et pour l'extrait fluide d'aconit :

D.M.A. = 100 mg/kg

On peut admettre selon E. BÜRGI (Über das Kombinieren von Arzneim. Wien. Med. Wschr., 1931, 1, 7-8, 55-58) que l'administration de deux substances à une dose égale à 45% de la D.M.A. conduit à des résultats identiques. 45% de la D.M.A. équivalent pour les substances actives de la composition conforme à l'invention à une dose égale à 45 mg/kg.

Le tableau III suivant concerne les résultats obtenus pour la composition conforme à l'invention administrée à raison de 45 mg/kg d'extrait fluide d'aconit associé avec des doses variables de N-acétyl para amino phénol.

TABLEAU III

Essais	Mté et Ntr.	T
Souris témoins	14,1	-
Souris traitées par 45 mg/kg d'extrait fluide d'aconit et par les doses de N-acétyl para amino phénol suivantes :		
50 mg/kg	9	36 %
100 mg/kg	5,7	60 %
200 mg/kg	2,2	84 %

Le tableau IV suivant concerne les résultats obtenus pour la composition conforme à l'invention administrée à raison de 45 mg/kg de N-acétyl para aminophénol associé avec des doses variables d'extrait fluide d'aconit.

TABIEAU IV

Essais	Nté et N _{tr.}	T
Souris témoins	12,6	-
Souris traitées par 45 mg/kg de N-acétyl para amino phénol et par les doses d'extrait fluide d'aconit suivantes :		
50 mg/kg	9,6	24 %
120 mg/kg	8,4	33 %
200 mg/kg	6,2	48 %

Les courbes reproduites aux figures 1 et 2 ont été établies à partir des résultats indiqués dans les tableaux I à IV.

A la figure 1

- A₁ désigne la droite obtenue en traçant T (taux de protection) en fonction de D (dose exprimée en pourcentage de la D.M.A.), à partir des résultats indiqués dans le tableau I,
- B₁ désigne la droite théorique déterminée en additionnant les effets procurés par le N-acétyl para amino phénol et par 45 mg/kg d'extrait fluide d'aconit considérés isolément,
- C₁ désigne la droite obtenue expérimentalement pour l'association (N-acétyl para amino phénol + 45 mg/kg d'extrait fluide d'aconit), à partir des résultats indiqués dans le tableau III.

A la figure 2 :

- A₂ désigne la droite obtenue en traçant T (taux de protection) en fonction de D (dose exprimée en % de la D.M.A.), à partir des résultats indiqués dans le tableau II,
- B₂ désigne la droite théorique déterminée en additionnant les effets procurés par l'extrait fluide d'aconit et par 45 mg/kg de N-acétyl para amino phénol considérés isolément,
- C₂ désigne la droite obtenue expérimentalement pour l'association (extrait fluide d'aconit + 45 mg/kg de N-acétyl para amino phénol), à partir des résultats indiqués dans le tableau IV.

La droite C₁ de la figure 1, montre qu'il y a potentialisation de l'effet analgésique du N-acétyl para amino phénol par l'extrait fluide d'aconit, à toutes les doses D.

La droite C₂ de la figure 2, montre qu'il n'y a potentialisation de l'effet analgésique de l'extrait fluide d'aconit par le N-acétyl para amino phénol qu'aux fortes doses D.

Une autre série d'expérimentations chez des souris a été effectuée pour déterminer la plus faible dose d'extrait d'aconit capable de réduire d'un tiers la dose utile de N-acétyl para amino phénol. Cette dose a été trouvée égale à 1 mg d'extrait sec d'aconit pour 249 mg de N-acétyl para amino phénol.

Le tableau V ci-après indique les résultats obtenus à partir de la composition précitée.

TABLEAU V

Essais	N _{té} et N _{tr.}	T
Souris témoins	15	-
Souris traitées par la composition 1 mg d'aconit + 249 mg de N-acétyl para amino phénol à raison de :		
30 mg/kg	9,7	35 %
60 mg/kg	8,8	41 %
120 mg/kg	7,2	52 %

COPY

D'après les résultats indiqués dans ce tableau, la DE_{50} analgésique (dose d'activité analgésique égale à 50%) est de l'ordre de 110 mg/kg (selon le test de SIEGMUND).

Comparativement, les DE_{50} analgésiques des composés ci-après, considérés isolément, sont les suivants :

	test de SIEGMUND	test de KOSTER
N-acétyl para amino phénol :	170 mg/kg	230 mg/kg
Extrait fluide d'aconit :	300 mg/kg	300 mg/kg
Acide acétyl salicylique :	150 mg/kg	180 mg/kg

10 Les expérimentations ont montré d'autre part qu'à la dose correspondant à la DE_{50} , la composition comprenant 1 mg d'extrait d'aconit pour 249 mg de N-acétyl para amino phénol, n'a pas d'effet néfaste sur le transit intestinal chez le rat, le système nerveux central et la coordination motrice chez la
15 souris, l'appareil cardiovasculaire et respiratoire chez le chien, la glycémie et la diurèse chez le rat.

Les essais de toxicologie ont montré que chez la souris, la DL_{50} par voie orale de la composition précitée est de 950 mg/kg. Par voie intra-péritonéale la DL_{50} est égale à
20 543 mg/kg.

L'administration de cette composition à la dose de 140 mg/kg/jour pendant 16 semaines n'a entraîné chez les rats, aucune modification significative de leur comportement et de leur état clinique.

25 Les résultats des essais précités destinent particulièrement, la composition conforme à l'invention à la thérapeutique humaine.

Une étude clinique a été conduite sur deux séries de 32 malades porteurs de rhumatismes dégénératifs en poussée
30 douloureuse.

Une série de malades a reçu quotidiennement trois gélules renfermant :

du N-acétyl para amino phénol : 249 mg
et de l'extrait fluide d'aconit : 6,5 mg

35 (contenant 1 mg d'extrait sec d'aconit dans le 1^{er} alcool éthylique).

COPY

La seconde série de malades a reçu quotidiennement
trois gélules renfermant :

du N-acétyl para amino phénol : 250 mg.

Dans la première série de malades il a été enregistré :

- 5 11 très bons résultats (suppression de la douleur)
12 bons résultats (amélioration sensible) et
1 échec (aucun effet).

Dans la seconde série de malades, il n'a été relevé par
contre, qu'un seul très bon résultat, les autres résultats étant
10 moyens ou correspondent à des échecs.

D'autres succès cliniques ont encore été obtenus sur
85 malades atteints d'algies, telles que rhumatismes dégénératifs,
arthrites rhumatoïdes, rhumatismes inflammatoires chroniques,
cervicalgies, lombalgies, sciaticques, algies dentaires et
15 péri-arthrites.

Sur ces 85 malades on a enregistré 74 bons et très bons
résultats et seulement 7 échecs.

Pour l'ensemble des malades, la tolérance de la
composition pharmaceutique a été très satisfaisante et aucune
20 altération rénale ou hématologique n'a été décelée au cours
d'examens biologiques.

La composition pharmaceutique conforme à l'invention est
de préférence dosée en vue de l'usage au poids médicinal à un
poids d'extrait sec d'aconit compris entre 1 et 9 mg et à un
25 poids de N-acétyl para amino phénol sensiblement égal à 250 mg.
Au-delà de 9 mg d'aconit la potentialisation du N-acétyl para
amino phénol n'est améliorée en effet qu'au détriment de l'ino-
cuité globale de la composition.

On donne ci-après quelques exemples de formes
30 pharmaceutiques administrables par voie orale à raison de
1 à 3 prises quotidiennes :

Exemple 1 :Gélule :

	N-acétyl amino phénol :	249 mg
	Extrait fluide d'aconit :	6,5 mg
5	(suspension d'aconit dans l'alcool éthylique)	(soit 1 mg d'extrait sec)

Exemple 2 :Comprimé :

	N-acétyl amino phénol :	249 mg
10	Extrait fluide d'aconit :	6,5 mg
	Excipient pour compression (par exemple, talc d'amidon) :	250 mg

Bien entendu on ne sortirait pas du cadre de l'invention en remplaçant l'extrait d'aconit tel que disponible commercia-
15 lement par une substance synthétique comprenant les constituants essentiels de l'aconit naturel.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique analgésique, caractérisée en ce qu'elle renferme 1 à 9 parties en poids d'extrait sec d'aconit pour 250 parties en poids environ de N-acétyl para amino phénol.

5 2. Composition pharmaceutique conforme à la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est dosée en vue de l'usage au poids médicinal, à un poids d'extrait sec d'aconit compris entre 1 et 9 mg et à un poids de N-acétyl para amino phénol sensiblement égal à 250 mg.

10 3. Composition pharmaceutique conforme à l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de gélules ou de comprimés dosés à environ 6,5 mg d'extrait alcoolique d'aconit renfermant 1 mg d'extrait d'aconit sec et à environ 250 mg de N-acétyl para amino phénol.

Fig.1

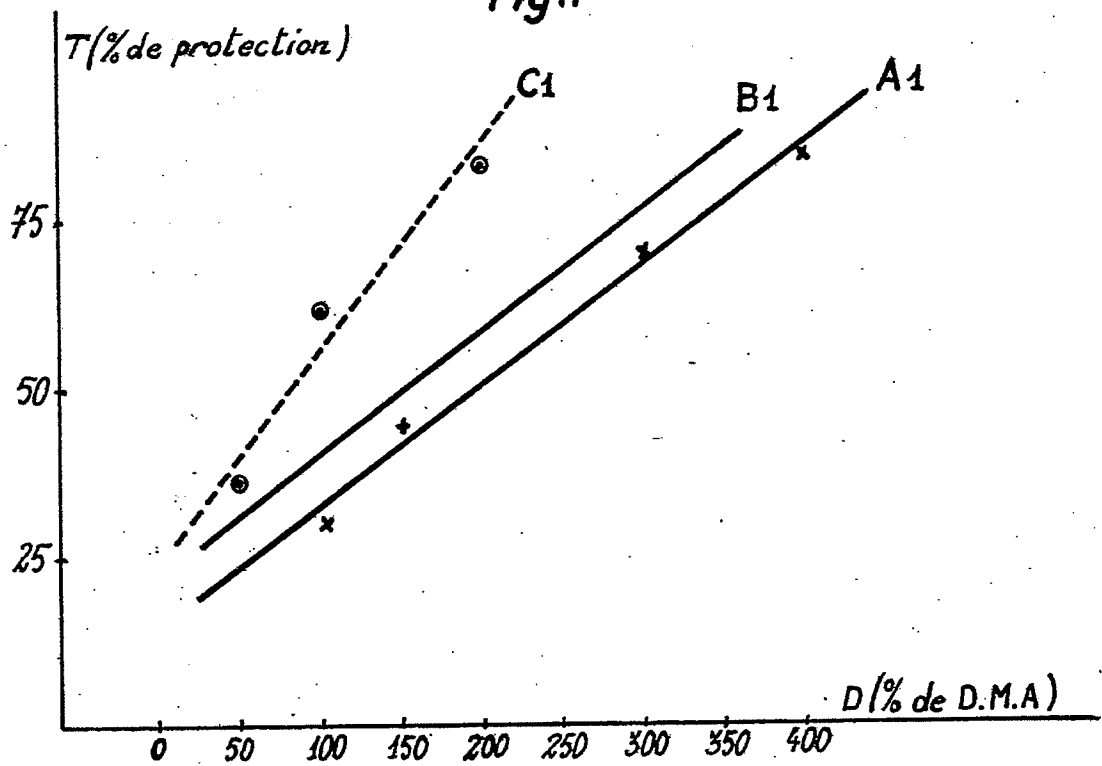


Fig.2

